

ARTICOLI ORIGINALI

Trattamento dell'iperuricemia nel paziente nefropatico: è giunto il momento di agire?



Simone Vettoretti¹, Roberto Pontremoli², **Piergiorgio Messa¹**

(1) UO Nefrologia Dialisi e Trapianto di renale Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

(2) Università degli Studi and I.R.C.C.S. Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino-IST, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italy

Corrispondenza a: Piergiorgio Messa; UO Nefrologia Dialisi e Trapianto di renale Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano ;

Abstract

Numerosi studi epidemiologici condotti nella popolazione generale indicano che l'iperuricemia si associa ad un incremento del rischio di sviluppare insufficienza renale. Inoltre, tra i soggetti che sono già affetti da una malattia renale cronica (MRC), l'iperuricemia si associa sia ad una più rapida progressione di malattia sia ad un significativo incremento della mortalità e degli eventi cardiovascolari. Tuttavia, ad oggi il ruolo causale dell'iperuricemia nel determinare l'insorgenza e la progressione del danno renale e cardiovascolare non è ancora completamente accertato, per cui le indicazioni al trattamento farmacologico dell'iperuricemia asintomatica nei pazienti con MRC sono ancora affidate all'orientamento personale del singolo medico. Al fine di stabilire se sia possibile esprimere un orientamento clinico basato sull'evidenza abbiamo eseguito un'analisi comparativa degli studi prospettici che hanno valutato l'impatto della terapia ipouricemizzante con inibitori della xantina ossidasi (IXAO) rispetto all'insorgenza e alla progressione del danno renale. Inoltre, dal momento che in passato nei soggetti con funzionalità renale ridotta il trattamento con IXAO è stato associato ad un elevato rischio di tossicità, abbiamo analizzato la tossicità di questi farmaci per vari gradi compromissione della funzione renale riassumendo indicazioni, controindicazioni e dosi consigliate nei pazienti affetti da MRC. In fine, a conclusione della nostra analisi abbiamo elaborato un algoritmo finalizzato ad orientare le decisioni cliniche in merito al trattamento dell'iperuricemia nei soggetti affetti da MRC.

Parole chiave: acido urico, insufficienza renale cronica, terapia

Treatment of hyperuricemia in CKD

Numerous epidemiological studies conducted in the general population indicate that hyperuricemia is associated with an increased risk of developing renal failure. Moreover, among those subjects who are already suffering from chronic kidney disease (CKD), hyperuricemia is associated with a more rapid progression of disease besides with an increased risk of mortality and cardiovascular events. However, to date the causal role of hyperuricaemia in determining the onset and progression of cardiovascular and renal damage is not yet fully established. Therefore the indications for pharmacological treatment of hyperuricemia (and particularly of asymptomatic hyperuricemia) in patients with CKD are still assigned to the personal orientation of the physician. In order to produce an evidence-based clinical appraisal on this topic we performed a comparative analysis that included all the prospective studies that have evaluated the impact of treatment with xanthine oxidase inhibitors (XOI) respect to the onset and progression of CKD. Moreover, since in the past the treatment with XOI was associated with a high risk of toxicity in pa-

tients with impaired renal function, we analyzed the toxicity of these drugs for various degrees of renal function impairment summarizing indications, contraindications and recommended doses in patients affected by CKD. In the end, as conclusion of our analysis, we propose an algorithm aimed at guiding the clinical decisions about the treatment of hyperuricemia in patients with CKD.

Key words: chronic kidney disease, therapy, uric acid

Introduzione

Gli studi epidemiologici condotti nella popolazione generale indicano che l'iperuricemia si associa ad un incremento del rischio di sviluppare insufficienza renale (Tabella 1) [1] (full text) [2] (full text) [3] (full text) [4] (full text) [5] [6] [7] [8] [9] (full text) [10] [11] [12] (full text) [13] [14] [15] (full text) [16]. Inoltre, tra i soggetti che sono già affetti da una malattia renale cronica (MRC), l'iperuricemia si associa sia ad una più rapida progressione di malattia [17] sia ad un significativo incremento della mortalità e degli eventi cardiovascolari [18] [19] [20]. Tuttavia, ad oggi non è ancora possibile attribuire con certezza un ruolo causale dell'iperuricemia nel determinare l'insorgenza e la progressione del danno renale e cardiovascolare. Pertanto le indicazioni al trattamento farmacologico dell'iperuricemia asintomatica nei pazienti con MRC sono incerte e ancora largamente affidate all'orientamento personale del singolo medico. Nel tentativo di chiarire questo aspetto, abbiamo revisionato i risultati degli studi prospettici nei quali è stato valutato l'impatto del trattamento con inibitori della xantina ossidasi (IXAO, allopurinolo e febuxostat) sulla progressione del danno renale (Tabella 2) [21] (full text) [22] [23] (full text) [24] [25] (full text) [26] (full text) [27] (full text) [28] (full text) [29] [30] (full text). Al fine di estrapolare dei dati che fossero applicabili alla più diffusa pratica clinica abbiamo ritenuto opportuno escludere dalla nostra valutazione le altre classi di farmaci ipouricemizzanti. In particolare i farmaci uricosurici (probenecid e sulfipirazone) sono stati esclusi in quanto non dispongono di adeguati studi prospettici. Inoltre questi farmaci hanno una ridotta efficacia quando il volume di filtrazione glomerulare è inferiore a 60 ml/min ed incrementando l'escrezione urinaria di acido urico, possono causare urolitiasi. Abbiamo escluso dalla nostra analisi anche le urato-ossidasi (rasburicasi e pegloticasi). Si tratta infatti di farmaci ad uso esclusivamente parenterale che avendo un costo elevato sono utilizzati solo per alcune indicazioni specifiche, per cui, sebbene non presentino particolari controindicazioni nefrologiche, non sono utilizzabili nel trattamento dell'iperuricemia asintomatica.

Nei modelli sperimentali l'induzione di iperuricemia provoca un danno renale che è in parte mediato dall'attivazione del sistema renina angiotensina aldosterone (SRAA) [31] (full text). Dati preliminari suggeriscono che via sia un'analogia interazione anche nell'uomo [32]. In particolare, l'analisi post hoc di alcuni studi clinici ha evidenziato che in corso di trattamento con losartan, farmaco che oltre ad inibire il SRAA ha un'azione uricosurica, la riduzione dell'uricemia indotta dal farmaco si associa ad una miglior prognosi renale [33] [34] (full text) e cardiovascolare [35]. Si tratta tuttavia di dati derivati da analisi che non consentono di stabilire quale sia il peso conferito dalle variazioni di uricemia rispetto all'inibizione del SRAA nel conseguimento degli end point. Inoltre occorre ricordare che una recente metanalisi in cui è stato valutato l'impatto della terapia ipouricemizzante su sopravvivenza ed eventi cardiovascolari [36] ha evidenziato risultati contrastanti in funzione del tipo di farmaco utilizzato nel gruppo di trattamento. In particolare, rispetto all'out-come combinato (eventi e mortalità cardiovascolare) il trattamento con farmaci anti-ipertensivi ha dimostrato un'azione protettiva mentre il trattamento con IXAO è risultato inefficace; inoltre non è stato possibile dimostrare una correlazione tra le variazioni dei livelli di uricemia e gli outcome cardiovascolari. In conseguenza di ciò, al fine di limitare i possibili fattori di confondimento, abbiamo ritenuto opportuno considerare nella nostra analisi solo

gli studi prospettici che hanno utilizzato gli IXAO nel gruppo di trattamento. L'impiego della terapia ipouricemizzante nella prevenzione e progressione della MRC è stato recentemente valutato in due metanalisi [37] [38] che hanno prodotto risultati leggermente discrepanti. Dal momento che le differenze di risultato dipendono, almeno in parte, dal fatto che gli studi inclusi erano estremamente eterogenei (per criteri di inclusione, endpoint e follow up), abbiamo ritenuto opportuno presentare solo un'analisi comparativa dei risultati descrivendo i singoli studi separatamente (Tabella 2).

In fine, dal momento che in passato nei soggetti con funzionalità renale ridotta il trattamento con IXAO è stato associato ad un elevato rischio di tossicità [39], abbiamo analizzato la tossicità di questi farmaci per vari gradi compromissione della funzione renale riassumendo indicazioni, controindicazioni e dosi consigliate nei pazienti affetti da MRC.

Risultati clinici

Allopurinolo

Gli studi cui è stato valutato in termini prospettici l'effetto degli IXAO sulla funzione renale sono stati quasi esclusivamente eseguiti utilizzando l'allopurinolo (ALL) (Tabella 2).

Tabella 1. Studi epidemiologici di associazione tra iperuricemia e MRC

Autore	Popolazione	Follow up	End point
Iseki 2001	6403	2	MRC
Domrongkitchaiporn 2005	3499	12	MRC
Obermayr 2008	21457	7	MRC
Weiner 2008	13338	8,5	MRC
Obermayr 2008	17335	7	MRC
Ficociello 2010	355	6	diabete tipo 1 MRC
Bellomo 2010	900	5	MRC
Sonoda 2011	7078	5	MRC
Yamada 2011	14399	5	MRC
Zhang 2012	1414	4	diabete tipo 2 MRC
Zoppini 2012	1449	5	MRC
Wang 2011	94422	3,5	MRC
Mok 2012	14939	10,2	MRC
Chonchol 2007	5808	5	MRC
Totale 202792		Medio 6,1	
HSU 2009	177500	25	ESRD
Ben DOV 2011	2449	26	ESRD
Iseki 2004	48177	10	ESRD
Totale 228126		Medio 20,3	

MRC: malattia renale cronica; ESRD: end stage renal disease

Tabella 2. Studi prospettici che hanno valutato l'impatto della terapia con IXAO sulla progressione del danno renale

Autori	Tipo di studio	Farmaco	Pazienti	Follow up	Uricemia	p	Funzione renale	p	Altro End Point	p	Proteinuria	p	Pressione arteriosa	p
Pazienti con funzione renale nella norma														
Gibson T et al, 1982	Randomizzato e controllato	ALL 200 mg	Pazienti con gotta in trattamento anche con colchicina; n 32	Baseline	6,8±1,2	ns	GFR 98±17	<0,02	Δ GFR > - 10ml/min a 24 mesi	37%				
				24 mesi	4,8±1,2		GFR 91±16			<0,025				
	Controllo	Pazienti con gotta in trattamento solo con colchicina; n 22	Baseline	6,5±1	p<0,01	GFR 87±24	ns	Δ GFR > - 10ml/min a 24 mesi	9%					
			24 mesi	6,4±1,7		GFR 89±24								
Kanbay M et al, 2007	Osservazionale	ALL 300 mg	Ac urico >7 mg/dl e GFR >60 ml/min, n =30	Baseline	8,0±1	p<0,05	eGFR 79±32	0,008			135±132	ns	PAS135±5 mmHg PAD80±6 mmHg	<0,05
				3 mesi	5,5±1,2		eGFR 93±37			132±108		PAS 132±4 mmHg PAD 78±3 mmHg		
	Controllo	Ac urico <7 mg/dl e GFR >60 ml/min, n =37	Baseline	5,8±0,2	ns	eGFR 89±3	>0,05			111±18	ns	PAS133±7 mmHg PAD 82±6 mmHg	ns	
			3 mesi	5,8±0		eGFR 91±6			115±13		PAS 133±8 mmHg PAD 81±6 mmHg			
Kanbay M et al, 2011	Randomizzato e controllato	ALL 300 mg	Ac urico >7 mg/dl e GFR >80 ml/min, n =30	Baseline	8,3±1,1	p<0,001	eCICr 86±19	0,001					PAS 128±14 mmHg PAD 75±8 mmHg	0,005 / 0,19
				4 mesi	5,8±1,5		eCICr 90±13				PAS 117±12 mmHg PAD 75±12 mmHg			
	Controllo iperuricemico	Ac urico >7 mg/dl e GFR >80 ml/min, n =37	Baseline	7,9±0,7	p=0,7	eCICr 84±17	0,77					PAS 123±14 mmHg PAD 76±9 mmHg	0,26 / 0,22	
			4 mesi	7,2±0,8		eCICr 84±16				PAS 117±10 mmHg PAD 74±14 mmHg				
	Controllo normouricemico	Ac urico <7 mg/dl e GFR >80 ml/min, n=30	Baseline	4,4±0,9	p=0,26	eCICr 93±14	0,63					PAS 119±11 mmHg PAD 77±6 mmHg	0,46 / 0,39	
			4 mesi	4,5±0,9		eCICr 93±14				PAS 116±13 mmHg PAD 76±12 mmHg				
Pazienti con MRC														
Siu Y P et al, 2005	Randomizzato e controllato	ALL 100 -200 mg	1,35 mg/dl sreatina < 4,5 mg/dl e/o ProtU >0,5 gr/24 ore	Baseline	9,8 ±1,2	p<0,05	sCr 1,64±0,63 mg/dl	0,27	ESRD e/o morte e/o incremento creat>40%	16%	2390±2880 mg/24 ore	0,9	PAS138±20 mmHg PAD 77±11 mmHg	0,02 / 0,12
				12 mesi	5,9±1		sCr 1,99±0,92 mg/dl			2530±4850 mg/24 ore		PAS 127±21 mmHg PAD 75±10 mmHg		
	Controllo	1,35 mg/dl sreatina < 4,5 mg/dl e/o ProtU >0,5 gr/24 ore	Baseline	9,9±1,7	ns	sCr 1,86±0,69 mg/dl	0,003	ESRD e/o morte e/o incremento creat>40%	46%	2390±2200 mg/24 ore	0,55	PAS 135±19 mmHg PAD 71±14 mmHg	0,90 / 0,89	
			12 mesi	10,1±1,7		sCr 2,89±0,96 mg/dl			0,015	2160±1930 mg/24 ore		PAS 135±32 mmHg PAD 71±13 mmHg		
Goicoechea M et al, 2010	Randomizzato e controllato	ALL 100 mg	eGFR <60 ml/min non tutti iperuricemici; n= 57	Baseline	7,8±21	p<0,0001	eGFR 41±11	ns	eventi cv	HR 0,29 (0,09-0,86)	ND		PAS 147±20 mmHg PAD 77±11 mmHg	ns
				24 mesi	6,0±1,2		eGFR 42±13				ND		PAS 144±15 mmHg PAD 73±10 mmHg	
	Controllo	eGFR <60 ml/min non tutti iperuricemici; n= 56	Baseline	7,3±1,6	ns	eGFR 40±12	0,0001	eventi cv	HR 1	ND		PAS 146±17 mmHg PAD 76±13 mmHg	ns	
			24 mesi	7,5±1,7		eGFR 36±12			0,026	ND		PAS 143±13 mmHg PAD 74±10 mmHg		
Momeni A et al, 2010	Randomizzato e controllato	ALL 100 mg	Nefropatia diabetica	Baseline	6±1,2	p<0,02	sCr 1,3±0,5 m/dl	ns			1756±1047 mg/24 ore		PAS 146±11 mmHg PAD 89±9 mmHg	
				4 mesi	5,3±0,8		sCr 1,3±0,5 m/dl				1011±767 mg/24 ore		PAS 138±10 mmHg PAD 86±8 mmHg	
	Controllo	Nefropatia diabetica	Baseline	6,5±2,2	ns	sCr 1,5±0,6 m/dl	ns			1673±997 mg/24 ore		PAS 147±17 mmHg PAD 86±8 mmHg		
			4 mesi	6,4±2		sCr 1,6±0,6 m/dl				1609±1071 mg/24 ore		PAS 142±14 mmHg PAD 85±8 mmHg		
Kao MP et al, 2011	Randomizzato e controllato	ALL 300 mg	30±eGFR<60 ed ipertrofia ventricolare sinistra; n= 27	Baseline	7,6±1,6		ND				ND		ND	
				9 mesi	4,5±1,4		eGFR +0,2±6,9	ns			UPCR -21±94	ns	PAS-7±14 PAD -3±9	ns
	Placebo	30±eGFR<60 ed ipertrofia ventricolare sinistra; n= 26	Baseline	7,2±1,4		ND	ns			ND		ND		
9 mesi			7,5±1		eGFR +0,2±5,5				UPCR -5±21	ns	PAS -5±15 PAD -2±11	ns		

Shi Y et al, 2012	Randomizzato e controllato	ALL 100 sino a 300 mg in funzione della	IgA nephropathy 0,2<protU<2gr/24 ore e/o creatinina <3 mg; n=21	Baseline	7,9±1,1	p<0,001	eGFR 70±27 ml/nim	0,2		960±1046 mg/gr	ns		
				6 mesi	5,7±0,7		eGFR 73±35 ml/nim			1219±1064 mg/gr			
		Controllo	IgA nephropathy 0,2<protU<2gr/24 ore e/o creatinina <3 mg; n=19	Baseline	7,8±1,1	p0,03	eGFR 64±29 ml/nim	0,9		836±600 mg/gr	ns		
				6 mesi	7,4±1,5		eGFR 69±37 ml/nim			1170±952 mg/gr			
Yelken B et al, 2012	Prospettico cross-over	ALL 150 mg	CIcR 20-60 ml/min; n=19	Baseline	8,6±1,2	p<0,05	CIcR 39±13	ns		1220±2430 mg/24 ore	ns	ND	
				2 mesi	5,6±1,5		CIcR 38±15			1550±2350 mg/24 ore			
Trattamento con Febuxostat in soggetti con MRC													
Sezai A et al, 2013	Randomizzato e controllato	FEB sino a 60 mg/ die	Pazienti con eGFR>20 ml/min e MRC nel 78% dei casi; n=71	Baseline	8,6±1	nd	eGFR 48±17 ml/min	0,0001	creat 1,25±0,31 mg/dl	0,0001	145±372 mg/24 ore	ns	ND
				6 mesi	5±1		eGFR 52±18 ml/min		1,14±0,30 mg/dl		63±131 mg/24 ore		
		ALL sino a 300 mg/ die	Pazienti con eGFR>20 ml/min e MRC nel 78% dei casi; n=69	Baseline	8,6±1	nd	eGFR 49±17 ml/min	ns	creat 1,24±0,35 mg/dl	ns	144±272 mg/24 ore	ns	ND
				6 mesi	5,8±1,2		eGFR 48±17 ml/min		1,26±0,039*		163±234 mg/24 ore		

eGFR: filtrato glomerulare stimato; eCiCr: clearance della creatinina stimata; PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica;

ALL: allopurinolo; FEB: febuxostat

Il primo studio prospettico e randomizzato che ha indagato l'impatto sulla funzione renale dell'ALL risale al 1982. In questo studio condotto su 52 pazienti affetti da gotta, Gibson e colleghi [21] ([full text](#)), confrontando gli effetti della sola colchicina con quelli addizionali dell'ALL, hanno rilevato come nel gruppo trattato con colchicina la funzione renale tendesse a ridursi nel corso di 24 mesi, mentre si manteneva stabile nel gruppo nel quale era stato aggiunto l'ALL.

Kanbay e colleghi [22] hanno valutato l'effetto del trattamento con ALL in 41 soggetti ipertesi ed iperuricemici con funzione renale conservata o solo lievemente ridotta (GFR >60 ml/min), riscontrando in corso di trattamento un modesto ma significativo miglioramento di funzione renale e pressione arteriosa. In seguito gli stessi autori hanno riportato che nei soggetti normotesi e con funzione renale conservata il trattamento con ALL induceva un incremento del eGFR ed una modesta ma significativa riduzione della pressione arteriosa sistolica. Inoltre, in questi stessi pazienti la terapia con ALL induceva un significativo miglioramento della funzione vasodilatatoria mediata dall'endotelio (FMD nei due gruppi al termine dello studio: 7,7±0,9% vs 8,1±1,6%; p=0,003) [23] ([full text](#)).

L'impatto sulla funzione renale del trattamento con ALL è stato valutato anche tra i soggetti con danno renale conclamato. Uno studio randomizzato condotto su 51 pazienti con creatinina tra 1,35 e 4,5 mg/dl [24] ha dimostrato come il trattamento con ALL riducesse l'endpoint combinato di ESRD e/o incremento del 40% della creatinina sierica a 12 mesi (ALL 16% vs controllo 46% p=0,015). Inoltre i pazienti trattati con ALL presentavano al termine dello studio una significativa riduzione dei valori di pressione arteriosa sistolica rispetto al basale (127±21 vs 138±20 mmHg; p= 0,02), effetto che non era presente nel gruppo di controllo. In nessuno dei due gruppi vi sono state variazioni significative della proteinuria.

Nello studio condotto da Goicoechea e colleghi [25] ([full text](#)) 113 pazienti con eGFR < 60 ml/min sono stati randomizzati a trattamento con ALL 100 mg/die e gruppo di controllo. Dopo 24 mesi nei pazienti del gruppo di controllo il filtrato glomerulare si è ridotto (eGFR 40±12

vs 36 ± 12 ml/min; $p < 0,0001$) mentre nel gruppo di trattamento non si sono registrate variazioni ($eGFR 41 \pm 12$ vs 42 ± 13 ml/min). Inoltre le variazioni di $eGFR$ registrate nel corso dello studio erano inversamente proporzionali alle variazioni di uricemia ($r = -0,375$ $p = 0,0001$). Gli autori hanno quindi concluso che il trattamento con ALL fosse in grado di rallentare la progressione della MRC (definita come riduzione del $eGFR > 0,2$ ml/min/mese), con un HR 0,53 (IC 95% 0,28-0,99; $p = 0,048$). Inoltre in questo studio gli autori riportavano nel gruppo in trattamento con ALL una significativa riduzione del rischio sia di sviluppare eventi cardiovascolari HR 0,29 (IC 95% 0,09-0,86; $p = 0,026$) che di ospedalizzazione per tutte le cause HR 0,38 (IC 95% 0,15-0,93 $p = 0,033$).

In un altro studio di breve durata condotto su 40 pazienti con nefropatia diabetica (diabete tipo 2) dopo 4 mesi di terapia con ALL 100 mg/die è stata registrata una significativa riduzione della proteinuria rispetto al gruppo di controllo [26] (full text). In questo studio non si sono tuttavia registrate variazioni significative di funzione renale e pressione arteriosa tra i due gruppi di confronto.

In uno studio randomizzato condotto su 53 pazienti con MRC 3 stadio il trattamento con ALL alla dose di 300 mg/die non ha prodotto alcuna significativa variazione di $eGFR$, proteinuria e pressione arteriosa rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia nei pazienti trattati con ALL si è registrato un significativo miglioramento della funzione endoteliale (FMD $+1,26$ vs $-1,05\%$; $p = 0,009$), oltre ad una riduzione degli indici di rigidità vascolare (Augmentation Index: $-4,7\%$ vs $+0,77\%$; $p = 0,015$) e della massa ventricolare sinistra (LVMI $-1,42$ g/m² vs $+1,28$ - $1,42$ g/m²; $p = 0,036$) rispetto al gruppo di controllo [27] (full text).

Shi e colleghi hanno condotto uno studio in due fasi su pazienti con diagnosi biotipica di nefropatia da IgA [28] (full text). In una prima fase osservazionale retrospettiva effettuata su 353 pazienti con un follow up medio di 5 anni hanno documentato come la presenza di iperuricemia al momento della diagnosi conferisse un significativo incremento nel rischio di peggioramento della funzione renale (RR 2,5 IC95% 1,5-6,1; $p = 0,01$). In seguito essi hanno valutato le variazioni di $eGFR$ in un breve studio prospettico condotto su di un sottogruppo di 40 pazienti appartenenti alla stessa coorte che sono stati randomizzati a trattamento con ALL o controllo. Sebbene in questo studio non vi siano state significative variazioni del GFR e della proteinuria, gli autori hanno segnalato una significativa riduzione della necessità di trattamento con antiipertensivi nel gruppo in terapia con ALL. Inoltre nei pazienti trattati con ALL che non assumevano terapia antiipertensiva è stata documentata al termine dello studio una significativa riduzione della pressione arteriosa media (MAP 93 ± 10 vs 85 ± 5 mmHg; $p = 0,01$).

In uno studio crossover effettuato su pazienti con CrCl tra 20 e 60 ml/min il trattamento con ALL non ha indotto alcuna variazione di funzione renale e proteinuria, mentre si è dimostrato efficace nel migliorare la funzione vasodilatatoria endotelio mediata dell'arteria brachiale (FMD $5,3 \pm 8,3$ vs $11,4 \pm 9\%$; $p < 0,001$) [29].

In conclusione, gli studi in cui è stata valutata in termini prospettici l'efficacia del trattamento con ALL a fini nefro-protettivi hanno prodotto risultati per lo più favorevoli. Tuttavia, si tratta di studi che coinvolgono un numero di pazienti complessivamente esiguo, i cui criteri di inclusione sono difficilmente confrontabili e nei quali il trattamento con ALL è stato effettuato con posologia e per valori di uricemia estremamente variabili (Tabella 2).

Febuxostat

Febuxostat (FEB) è un inibitore specifico della xantina-ossidasi che ha un metabolismo epatico e la cui escrezione (sia come molecola attiva che come metaboliti) avviene sia nelle

feci che nelle urine. Con la riduzione della funzione renale l'esposizione a FEB aumenta anche se non è stato registrato un significativo accumulo sino ad un GFR >30 ml/min [40].

Ad oggi l'impatto della terapia con FEB sulla funzione renale è stato specificamente indagato in due soli studi prospettici. In uno studio di confronto con ALL, [30] (full text) condotto su 140 pazienti con prevalenza di MRC del 78%, nel gruppo di trattamento con FEB, al termine dello studio, i valori di creatinina sierica erano significativamente inferiori rispetto al gruppo trattato con ALL (Tabella 2). Inoltre pazienti trattati con FEB presentavano anche una significativa riduzione dei valori di pressione arteriosa ed albuminuria rispetto a quelli trattati con ALL (Tabella 2). In un successivo studio osservazionale condotto su 70 pazienti con eGFR <45 ml/min trattati con FEB le variazioni di eGFR sono risultate inversamente proporzionali alla riduzione dell'uricemia [41].

I restanti studi in cui è stato valutato l'effetto del trattamento con FEB sulla funzione renale derivano invece da analisi post hoc [42] [43] e valutazioni retrospettive [44] condotte in pazienti affetti da gotta [45] (full text) [46]

In una analisi post hoc dello studio FOCUS [43] che includeva 116 soggetti affetti da gotta e trattati per 5 anni con FEB (40-120 mg/die) è stata evidenziata una correlazione inversa tra la riduzione dell'uricemia e l'incremento dell'eGFR per cui una riduzione di 1mg/dl dell'uricemia corrispondeva ad un incremento (o mancato decadimento) di 1 ml/min/anno del eGFR. Gli stessi autori [42] in un'altra analisi post hoc condotta su 551 pazienti trattati per 4 anni con FEB hanno stimato che una riduzione di 1mg/dl dell'uricemia si associava ad un incremento (o mancata perdita) di eGFR pari a 1,15 ml/min/anno.

In fine in uno studio osservazionale [44] condotto su 60 pazienti con eGFR inferiore a 60 ml/min che non risultavano responsivi trattamento con ALL la somministrazione del FEB (10-40 mg/die) si associava ad una significativa inversione di pendenza nella curva di declino del filtrato glomerulare e ad un significativo incremento del eGFR a sei mesi ($2,3 \pm 5,6$ ml/min; $p=0,0027$) sebbene le variazioni di uricemia non correlassero con le variazioni di eGFR.

In conclusione i dati riferibili all'impatto della terapia con FEB rispetto alla progressione del danno renale sono favorevoli ma ancora preliminari. Infatti si tratta di dati derivati analisi post hoc oppure di studi prospettici privi di un gruppo di controllo. Inoltre nella maggior parte dei casi FEB è stato prescritto nello stesso studio entro un range di dosaggio molto variabile per cui ciò non consente di dirimere se vi sia una proporzionalità tra la dose del farmaco e gli effetti registrati.

Tossicità

Il trattamento con ALL si associa ad un rischio di eventi avversi nel 2-8% dei casi [47]. Tra questi il più grave è sicuramente la sindrome da ipersensibilità da ALL (SIA) che si manifesta con un rash cutaneo che può evolvere in dermatite esfoliativa o epidermiolisi necrotizzante, potendosi associare anche a tossicità epatica ed insufficienza renale sino ad una vera e propria MOF che porta al decesso nel 27% dei casi [47]. Sebbene la SIA abbia un'incidenza compresa tra lo 0,1 e lo 0,4% di tutti i pazienti sottoposti a trattamento con ALL [48] l'elevata mortalità che vi si associa ha indotto a cercare di identificare i possibili fattori di rischio e le conseguenti norme prescrittive che ne possano limitare l'incidenza. Alcuni studi hanno evidenziato come una riduzione della funzione renale si associ ad un incremento dell'incidenza di SIA tuttavia questo dato non è uniforme e ad oggi la presenza di MRC non rappresenta una controindicazione alla prescrizione di ALL [49]. Le attuali raccomandazioni prescrittive [50] che prevedono una riduzione della posologia proporzionale alla clearance della creatinina hanno origine da uno studio di farmacocinetica del 1984 [51] che ha evidenziato come

nei soggetti trattati con ALL vi sia un accumulo di ossipurinolo inversamente proporzionale alla funzione renale. Tuttavia, in seguito ai risultati di studi successivi in cui è stata valutata la sicurezza del trattamento con ALL, l'associazione tra posologia del farmaco, funzione renale ed eventi avversi oggi è quanto mai controversa [49]. Diversi studi hanno evidenziato come i pazienti trattati con ALL a "dose corretta per la funzione renale" fossero meno responsivi al trattamento rispetto ai pazienti in cui il farmaco veniva titolato in funzione del raggiungimento di un'uricemia <6 mg/dl (sino ad una posologia di 900 mg/die). Inoltre in nessuna di queste valutazioni è stata riportata una correlazione tra la posologia dell'ALL e gli eventi avversi (neppure nei sottogruppi con una modesta riduzione del filtrato glomerulare) [52] (full text) [53]. A seguito di ciò le linee guida dell'American College of Rheumatology [54] pongono l'indicazione a trattare con IXAO tutti i pazienti con MRC di stadio 2-5 che abbiano avuto anche un singolo episodio di gotta (evidenza di classe C). Invece, in merito alla posologia di ALL viene indicata solo una dose di induzione che tiene conto del grado di disfunzione renale ma senza imporre alcun limite alla successiva dose di titolazione necessaria a raggiungere un target di uricemia <6 mg/dl. I risultati di un recente studio, in cui è stata valutata la tossicità da ALL, hanno infatti evidenziato che i soggetti che avevano sviluppato una SIA erano stati trattati con una dose di induzione significativamente più elevata rispetto ai controlli [55]. Gli autori di questo studio hanno quindi parametrato la posologia iniziale dell'ALL al GFR suggerendo come appropriata una dose di induzione pari ad 1,5 mg di ALL per ml di GFR. Per cui le linee guida dell'ACR [54] suggeriscono di iniziare il trattamento con ALL al dosaggio 100mg/die se $30 \leq \text{eGFR} < 60$ ml/min e alla dose di 50 mg/die se $\text{GFR} < 30$ ml/min. Inoltre, dal momento che la SIA è una reazione allergica di tipo tardivo, che si manifesta con maggior frequenza nelle prime 4-6 settimane di terapia, viene raccomandato di iniziare il trattamento con una bassa esposizione al farmaco per un periodo di tempo protratto procedendo ad una lenta titolazione in funzione dell'uricemia con incrementi di dose ogni 2-5 settimane [55]. Occorre anche ricordare che, diversamente da quanto è stato rilevato nelle popolazioni asiatiche [56] (full text) [57] (full text), la presenza dell'allele HLAB5801 non si associa nelle popolazioni caucasiche ad un significativo incremento del rischio di reazione avversa all'ALL [58]. In conclusione, sebbene i dati disponibili siano quasi interamente derivati da studi osservazionali e retrospettivi, si può affermare che il ruolo della MRC come fattore di rischio di reazione avversa all'ALL sia ad oggi largamente ridimensionato se si tiene conto delle dovute cautele prescrittive.

La tossicità da FEB nei pazienti con MRC è stata indagata mediante l'analisi post hoc dei risultati di due studi prospettici che hanno effettuati in pazienti affetti da gotta. Nel primo di questi studi, in un sottogruppo di pazienti con filtrato glomerulare compreso tra 30 e 60 ml/min il trattamento con FEB ha conseguito una maggiore efficacia ipouricemizante rispetto al trattamento con ALL (uricemia a sei mesi < 6 mg/dl nel 52%; 72% vs 46% dei pazienti trattati con FEB 40 mg; FEB 80 mg e ALL 200/300 mg/die) evidenziando una prevalenza di eventi avversi non gravi sovrapponibile (54 - 58%) [45] (full text). Un dato analogo è stato riportato in un sottogruppo di pazienti dello studio APEX (con creatinina plasmatica tra 1,5 e 2 mg/dl) in cui il trattamento con FEB (40 o 80 mg) ha indotto una riduzione dell'uricemia a valori inferiori a 6 mg/dl nel 44% e 45%, senza che nessuno dei pazienti randomizzati ad ALL avesse raggiunto il target terapeutico prefissato [46]. Anche in questo studio la prevalenza di eventi avversi non gravi era sovrapponibile nei diversi gruppi di trattamento (compreso il gruppo in placebo). Infine, un recente studio osservazionale [41] condotto su 60 pazienti con $\text{eGFR} < 45$ ml/min e trattati con FEB ha riportato una prevalenza di eventi avversi non gravi solo nel 8,6% dei soggetti senza che fosse possibile identificare una distribuzione di questi ultimi in funzione del grado di danno renale. In conclusione, sebbene i dati in merito siano ancora preliminari, si può concludere che il trattamento con FEB nei pazienti con MRC presenta un'efficacia maggiore ed un profilo di sicurezza simile, se non migliore, a quello di

ALL per quanto concerne la prevalenza di eventi avversi non gravi. Inoltre, ad oggi, in corso di trattamento con FEB non sono stati descritti casi di grave tossicità paragonabili alla SIA descritta nei pazienti trattati con ALL. Tuttavia, essendo documentata la maggiore esposizione al farmaco quando il GFR è inferiore a 30 ml/min, è ragionevole consigliare di iniziare il trattamento con FEB con posologia ridotta negli stadi avanzati di malattia renale.

Conclusioni

Le indicazioni al trattamento con IXAO nei pazienti affetti da MRC vanno distinte in funzione della presenza o meno di gotta. Nei pazienti con diagnosi clinica anche di un solo episodio gottoso se il filtrato glomerulare è inferiore a 90 ml/min il trattamento con IXAO è consigliato [54] per la prevenzione secondaria delle complicanze articolari e sistemiche quando l'uricemia è superiore a 7 mg/dl. Se il GFR è inferiore a 60 ml/min occorre iniziare il trattamento con dosi ridotte di farmaco e procedere ad una lenta e graduale titolazione sino a conseguire un'uricemia inferiore a 6 mg/dl e possibilmente anche <5 mg/dl [54].

Le indicazioni al trattamento dell'iperuricemia asintomatica nella popolazione generale, così come nei soggetti affetti da MRC, restano tuttavia indefinite. Infatti, sebbene gli studi in cui è stata valutata l'efficacia del trattamento con IXAO rispetto alla prevenzione e alla progressione della MRC abbiano prodotto risultati complessivamente favorevoli, occorre ricordare che si tratta di studi che coinvolgono complessivamente un numero limitato di pazienti e che presentano criteri di inclusione, posologia e durata del trattamento molto disomogenei (Tabella 2).

Malgrado ciò questi studi consentono di estrapolare alcune indicazioni preliminari rispetto all'opportunità di intraprendere un trattamento con IXAO nei pazienti con MRC ed iperuricemia asintomatica. Innanzitutto in nessuno di questi studi è stata riportata alcuna correlazione tra eventi avversi e filtrato glomerulare, indicando quindi una sostanziale sicurezza del trattamento con IXAO.

In secondo luogo questi studi confermano quanto evidenziato dagli studi epidemiologici: vale a dire che i pazienti con iperuricemia asintomatica presentano un significativo incremento del numero di fattori di rischio renale e cardiovascolare [59] (full text) [60]. Per cui, in seguito al riscontro di iperuricemia asintomatica, una volta esclusa la presenza di eventuali cause patologiche specifiche o farmacologiche, si devono sempre ricercare e correggere gli altri possibili fattori di rischio associati (es. ipertensione, dislipidemia, sindrome metabolica, diabete e danno cardiovascolare subclinico).

Inoltre i risultati preliminari di questi studi pilota hanno evidenziato diversi aspetti della correlazione tra iperuricemia e progressione del danno renale che potrebbero essere oggetto di future valutazioni mirate.

D'altro canto occorre ricordare che non tutti gli studi hanno dimostrato una correlazione tra variazioni dell'uricemia e della funzione renale. Questo risultato introduce diverse ipotesi che andranno esaminate nelle future sperimentazioni:

- 1) gli IXAO presentano delle proprietà antiossidanti potenzialmente nefroprotettive che sono indipendenti dalla loro funzione ipouricemizante [61] (full text);
- 2) in corso di trattamento con IXAO, è stata registrata anche una concomitante riduzione dei valori pressori [22] [23] (full text) [24] [30] (full text) [62] il cui impatto sul raggiungimento degli endpoints non è stato analizzato;

3) la variabilità del danno anatomico che sottende ad uno stesso grado di disfunzione renale potrebbe condizionare la differente distribuzione degli outcome evidenziati a seguito del raggiungimento di uno stesso grado di uricemia in corso di trattamento con IXAO [63];

4) la posologia degli IXAO utilizzata in alcuni studi condotti tra i pazienti con MRC potrebbero essere stata inadeguata [52] (full text) [53]. Inoltre gli studi disponibili in letteratura non consentono di definire quali siano le soglie d'intervento ed i conseguenti obiettivi terapeutici della terapia con IXAO nei pazienti affetti da iperuricemia asintomatica. Gli studi epidemiologici evidenziano infatti una correlazione tra uricemia e rischio di danno renale e cardiovascolare che è incrementale a partire da valori di uricemia prossimi a 5 mg/dl, tuttavia uno stesso valore di uricemia si associa ad un diverso profilo di rischio in funzione delle caratteristiche cliniche del paziente [3] (full text). L'obiettivo terapeutico del trattamento con farmaci ipouricemizanti nei pazienti affetti da gotta consiste nella riduzione dei valori di uricemia al di sotto di 6 mg/dl [54] (spesso <5 mg/dl), tuttavia non esistono dati che stabiliscano se tale obiettivo sia valido anche per quanto concerne la prevenzione degli eventi renali e cardiovascolari nei pazienti affetti da iperuricemia asintomatica.

Infine nessuno degli studi riportati ha investigato l'impatto dello stile di vita ed in particolare della dieta sulle variazioni di uricemia e funzione renale. Mentre, è stato documentato come le variazioni dietetiche associate ad una correzione dello stile di vita siano in grado di ridurre l'uricemia sino ad un massimo di circa 1 mg/dl [64].

In conclusione, ad oggi, nei pazienti con MRC la prescrizione di IXAO è raccomandata solo nei soggetti che abbiano già avuto manifestazioni cliniche di gotta. Un'altra indicazione è rappresentata dall'iperuricemia (ed iperuricosuria) in presenza di urolitiasi [54]. Nei soggetti con malattie sistemiche che determinino un incremento dei valori di uricemia ed uricosuria l'indicazione al trattamento va valutato rispetto al rischio di sviluppare complicanze renali e sistemiche secondarie alla deposizione di sali di urato (es sindrome da lisi tumorale). A tutt'oggi non vi sono risultati clinici univoci a favore del trattamento sistematico con IXAO a scopo di nefroprotezione o di prevenzione cardiovascolare tra i soggetti già affetti da MRC, sebbene vi siano evidenze indirette a supporto di un ruolo dell'iperuricemia asintomatica nello sviluppo e progressione del danno renale.

In merito al profilo di sicurezza degli IXAO nei soggetti affetti da MRC, si può affermare che utilizzati con le corrette precauzioni gli IXAO sono farmaci con un buon profilo di sicurezza. Gli studi in cui è stata indagata la correlazione tra dose ed efficacia indicano che l'impiego di ALL sino alla dose di 300 mg al giorno non conferisce un significativo incremento del rischio di incorrere in eventi avversi gravi nei soggetti con MRC e filtrato glomerulare superiore a 15 ml/min. Persiste tuttavia l'indicazione a mantenere un adeguato monitoraggio clinico e biochimico nella fase di titolazione ed almeno ogni 6 mesi a seguire. Non sono invece disponibili dei dati di sicurezza tali da consentire di apportare delle variazioni rispetto alle attuali norme prescrittive nei pazienti con filtrato glomerulare inferiore a 15 ml/min.

Qualora il trattamento con ALL non dovesse conseguire l'obiettivo clinico di ridurre l'uricemia al di sotto di 6 mg/dl potrà essere preso in considerazione l'impiego di FEB alla dose iniziale di 40 mg sino alla dose massima di 80 mg al giorno. Anche in questo caso tuttavia non sono attualmente disponibili sufficienti dati relativi al profilo di sicurezza del farmaco nei soggetti con filtrato glomerulare inferiore a 15 ml/min.

In ogni caso ad ogni nuovo riscontro di iperuricemia, prima di intraprendere il trattamento con IXAO, andrà effettuata un'accurata analisi delle possibili cause. Là dove sia necessario dovranno sempre essere indicate eventuali variazioni di stile di vita. Inoltre, in tutti i pazienti con iperuricemia (anche asintomatica) dovranno essere ricercati eventuali fattori di

rischio concomitanti (es ipertensione, iperglicemia, obesità e dislipidemia) che andranno trattati contestualmente.

Bibliografia

- [1] Iseki K, Oshiro S, Tozawa M et al. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2001 Nov;24(6):691-7 (full text)
- [2] Domrongkitchaiporn S, Sritara P, Kitiyakara C et al. Risk factors for development of decreased kidney function in a southeast Asian population: a 12-year cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005 Mar;16(3):791-9 (full text)
- [3] Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2008 Dec;19(12):2407-13 (full text)
- [4] Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF et al. Uric acid and incident kidney disease in the community. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2008 Jun;19(6):1204-11 (full text)
- [5] Ficociello LH, Rosolowsky ET, Niewczas MA et al. High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes: results of a 6-year follow-up. *Diabetes care* 2010 Jun;33(6):1337-43
- [6] Bellomo G, Venanzi S, Verdura C et al. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2010 Aug;56(2):264-72
- [7] Sonoda H, Takase H, Dohi Y et al. Uric acid levels predict future development of chronic kidney disease. *American journal of nephrology* 2011;33(4):352-7
- [8] Yamada T, Fukatsu M, Suzuki S et al. Elevated serum uric acid predicts chronic kidney disease. *The American journal of the medical sciences* 2011 Dec;342(6):461-6
- [9] Zhang L, Wang F, Wang X et al. The association between plasma uric acid and renal function decline in a Chinese population-based cohort. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012 May;27(5):1836-9 (full text)
- [10] Zoppini G, Targher G, Chonchol M et al. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. *Diabetes care* 2012 Jan;35(1):99-104
- [11] Wang S, Shu Z, Tao Q et al. Uric acid and incident chronic kidney disease in a large health check-up population in Taiwan. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 2011 Nov;16(8):767-76
- [12] Mok Y, Lee SJ, Kim MS et al. Serum uric acid and chronic kidney disease: the Severance cohort study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012 May;27(5):1831-5 (full text)
- [13] Chonchol M, Shlipak MG, Katz R et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2007 Aug;50(2):239-47
- [14] Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Archives of internal medicine* 2009 Feb 23;169(4):342-50
- [15] Ben-Dov IZ, Kark JD Serum uric acid is a GFR-independent long-term predictor of acute and chronic renal insufficiency: the Jerusalem Lipid Research Clinic cohort study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011 Aug;26(8):2558-66 (full text)
- [16] Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T et al. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2004 Oct;44(4):642-50
- [17] Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF et al. The relationship between nontraditional risk factors and outcomes in individuals with stage 3 to 4 CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2008 Feb;51(2):212-23
- [18] Madero M, Sarnak MJ, Wang X et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2009 May;53(5):796-803
- [19] Neri L, Rocca Rey LA, Lentine KL et al. Joint association of hyperuricemia and reduced GFR on cardiovascular morbidity: a historical cohort study based on laboratory and claims data from a national insurance provider. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2011 Sep;58(3):398-408
- [20] Miyaoka T, Mochizuki T, Takei T et al. Serum uric acid levels and long-term outcomes in chronic kidney disease. *Heart and vessels* 2014 Jul;29(4):504-12
- [21] Gibson T, Rodgers V, Potter C et al. Allopurinol treatment and its effect on renal function in gout: a controlled study. *Annals of the rheumatic diseases* 1982 Feb;41(1):59-65 (full text)
- [22] Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *International urology and nephrology* 2007;39(4):1227-33
- [23] Kanbay M, Huddam B, Azak A et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Aug;6(8):1887-94 (full text)
- [24] Siu YP, Leung KT, Tong MK et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2006 Jan;47(1):51-9
- [25] Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010 Aug;5(8):1388-93 (full text)

- [26] Momeni A, Shahidi S, Seirafian S et al. Effect of allopurinol in decreasing proteinuria in type 2 diabetic patients. *Iranian journal of kidney diseases* 2010 Apr;4(2):128-32 (full text)
- [27] Kao MP, Ang DS, Gandy SJ et al. Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2011 Jul;22(7):1382-9 (full text)
- [28] Shi Y, Chen W, Jalal D et al. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney & blood pressure research* 2012;35(3):153-60 (full text)
- [29] Yelken B, Caliskan Y, Gorgulu N et al. Reduction of uric acid levels with allopurinol treatment improves endothelial function in patients with chronic kidney disease. *Clinical nephrology* 2012 Apr;77(4):275-82
- [30] Sezai A, Soma M, Nakata K et al. Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients (NUFLASH Trial). *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2013;77(8):2043-9 (full text)
- [31] Mazzali M, Hughes J, Kim YG et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001 Nov;38(5):1101-6 (full text)
- [32] Talaat KM, el-Sheikh AR The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease. *American journal of nephrology* 2007;27(5):435-40
- [33] Ito S, Naritomi H, Ogihara T et al. Impact of serum uric acid on renal function and cardiovascular events in hypertensive patients treated with losartan. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2012 Aug;35(8):867-73
- [34] Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hypertension* 2011 Jul;58(1):2-7 (full text)
- [35] Smink PA, Bakker SJ, Laverman GD et al. An initial reduction in serum uric acid during angiotensin receptor blocker treatment is associated with cardiovascular protection: a post-hoc analysis of the RENAAL and IDNT trials. *Journal of hypertension* 2012 May;30(5):1022-8
- [36] Savarese G, Ferri C, Trimarco B et al. Changes in serum uric acid levels and cardiovascular events: a meta-analysis. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2013 Aug;23(8):707-14
- [37] Wang H, Wei Y, Kong X et al. Effects of urate-lowering therapy in hyperuricemia on slowing the progression of renal function: a meta-analysis. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2013 Sep;23(5):389-96
- [38] Bose B, Badve SV, Hiremath SS et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2014 Feb;29(2):406-13
- [39] Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC 3rd et al. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgraduate medicine* 2011 Nov;123(6 Suppl 1):3-36
- [40] Tatsuo H, Iwao O A repeated oral administration study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with impaired renal function in Japan: pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 2011 Jun;17(4 Suppl 2):S27-34
- [41] Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T et al. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2014 Jun 19;
- [42] Whelton A, MacDonald PA, Chefo S et al. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study. *Postgraduate medicine* 2013 Jan;125(1):106-14
- [43] Whelton A, Macdonald PA, Zhao L et al. Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 2011 Jan;17(1):7-13
- [44] Sakai Y, Otsuka T, Ohno D et al. Febuxostat for treating allopurinol-resistant hyperuricemia in patients with chronic kidney disease. *Renal failure* 2014 Mar;36(2):225-31
- [45] Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis research & therapy* 2010;12(2):R63 (full text)
- [46] Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis and rheumatism* 2008 Nov 15;59(11):1540-8
- [47] Tausche AK, Aringer M, Schroeder HE et al. The Janus faces of allopurinol-allopurinol hypersensitivity syndrome. *The American journal of medicine* 2008 Mar;121(3):e3-4
- [48] Chao J, Terkeltaub R A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout. *Current rheumatology reports* 2009 Apr;11(2):135-40
- [49] Thurston MM, Phillips BB, Bourg CA et al. Safety and efficacy of allopurinol in chronic kidney disease. *The Annals of pharmacotherapy* 2013 Nov;47(11):1507-16
- [50] Bennett WM, Aronoff GR, Morrison G et al. Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1983 Nov;3(3):155-93
- [51] Hande KR, Noone RM, Stone WJ et al. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *The American journal of medicine* 1984 Jan;76(1):47-56
- [52] Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M et al. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Annals of the rheumatic diseases* 1998 Sep;57(9):545-9 (full text)
- [53] Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis and rheumatism* 2011 Feb;63(2):412-21
- [54] Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis care & research* 2012 Oct;64(10):1431-46

[55] Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis and rheumatism* 2012 Aug;64(8):2529-36

[56] Hung SI, Chung WH, Liou LB et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005 Mar 15;102(11):4134-9 (full text)

[57] Jung JW, Song WJ, Kim YS et al. HLA-B58 can help the clinical decision on starting allopurinol in patients with chronic renal insufficiency. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011 Nov;26(11):3567-72 (full text)

[58] Lonjou C, Borot N, Sekula P et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenetics and genomics* 2008 Feb;18(2):99-107

[59] Viazzi F, Leoncini G, Parodi D et al. Impact of target organ damage assessment in the evaluation of global risk in patients with essential hypertension. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005 Mar;16 Suppl 1:S89-91 (full text)

[60] Viazzi F, Garneri D, Leoncini G et al. Serum uric acid and its relationship with metabolic syndrome and cardiovascular risk profile in patients with hypertension: insights from the I-DEMAND study. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2014 Aug;24(8):921-7

[61] Puddu P, Puddu GM, Cravero E et al. Relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction and cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications. *Journal of cardiology* 2012 May;59(3):235-42 (full text)

[62] Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ et al. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008 Aug 27;300(8):924-32

[63] Kohagura K, Kochi M, Miyagi T et al. An association between uric acid levels and renal arteriopathy in chronic kidney disease: a biopsy-based study. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2013 Jan;36(1):43-9

[64] Torralba KD, De Jesus E, Rachabattula S et al. The interplay between diet, urate transporters and the risk for gout and hyperuricemia: current and future directions. *International journal of rheumatic diseases* 2012 Dec;15(6):499-506